

学位授与番号	甲第 1647 号
学位授与年月日	平成 16 年 9 月 30 日
氏 名	近 藤 美 幾
学位論文題目	A Role for Id in the Regulation of TGF- β -induced Epithelial-Mesenchymal Transdifferentiation (TGF- β が誘導する Epithelial-Mesenchymal Transdifferentiation(EMT)における分化制御因子 Id の役割)
論文審査委員	主 査 教 授 多久和 陽 副 査 教 授 山 本 博 教 授 向 田 直 史

内容の要旨及び審査の結果の要旨

Epithelial-Mesenchymal Transdifferentiation (EMT) は発生過程における形態形成や、癌細胞の分化、浸潤、さらに、臓器の繊維化に重要な役割を担っており、TGF- β をはじめとする様々なサイトカインで誘導されることが知られている。EMT 誘導の一つの要因として、細胞の接着、遊走などに関与している E-cadherin の関与が示されており、近年 bHLH 転写因子の一種である E2A がその発現抑制に関与していることが明らかとなった。また、分化制御因子として同定された Id (Inhibitor of DNA binding) は E2A に結合し、DNA 結合能を喪失させることによりその機能を抑制することが知られている。今回私は、TGF- β で EMT が誘導される NMuMG 細胞を用いて、EMT の過程における E2A と Id の作用について検討した。その結果、Western blotting にて、TGF- β により Id の発現が低下することが明らかとなり、それに伴い、EMT の指標である上皮系マーカーが減少し、Fibronectin をはじめとした間葉系マーカーが上昇することも確認した。さらに免疫沈降法にて TGF- β 処理により E2A と Id の結合の減少を認めた。また、E-cadherin プロモーターを用いたレポーターアッセイでは、E2A の 2 種の転写産物である E12, E47 によるプロモーター活性の減少を Id が抑制することが判明した。一方、レトロウイルスを用いて Id2 を強制発現させると、TGF- β による E-cadherin の低下や細胞の遊走能の獲得等が抑制され、EMT が起こりにくくなることが確認された。また、E12 を強制発現すると、TGF- β による EMT の誘導がより顕著になるとともに、TGF- β 非存在下でも、EMT 用の形態変化、E-cadherin の発現低下を認めた。以上のことから TGF- β が誘導する EMT において、E2A、Id といった HLH 型転写制御因子が重要な役割を果たしており、EMT は Id の減少を介して E2A の作用が優勢になることで誘導される可能性が示唆された。

本研究は、TGF- β による Id、E2A を介した E-cadherin 発現抑制機序を明らかにし EMT の分子機構の解明に貢献するものであり、学位に価すると評価された。